

EDUCACION CONTINUADA

**PATOLOGIA COMPARADA DE LA DEFICIENCIA Y DE EL EXCESO DE
SELENIO Y VITAMINA E*.**

John F. Van Vleet, DVM, Ph. D**. Víctor J. Ferrans, MD, Ph. D.**

**DEFICIENCIA DE SELENIO-
VITAMINA E EN ANIMALES Y EN
EL HOMBRE**

La deficiencia está asociada a una gran variedad de síndromes en animales. Consistentemente se han observado lesiones en músculo esquelético y cardíaco de todas las especies. Otros sitios donde se presentan lesiones incluyendo el músculo liso gastrointestinal y uterino, hígado, páncreas, estómago, tejido adiposo, piel, tejido nervioso, testículo, embrión, médula ósea, sangre, ojos, pulmón, riñones y dientes. Ahora se sabe que algunos ejemplos de estas enfermedades deficitarias también ocurren en el hombre, asociadas con deficiencias prolongadas de selenio o vitamina E.

* Tomado de Comparative Pathology Bulletin. Vol 17, No. 4 de 1985.

** Department of Pathology, School of Veterinary Medicine, Purdue University, West Lafayette, IN 47907, USA.

*** Pathology Branch, National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD. 20205, USA.

Traducción de Martha Olivera A.

Enfermedades del Miocardio: Las características clínicas y patológicas de la cardiomiopatía nutricional en terneros, corderos, cerdos, pavipollos, y patitos, son ampliamente conocidos a los veterinarios y a los nutricionistas animales. Los animales afectados a menudo mueren súbitamente y a la necropsia se encuentran decoloraciones del miocardio asociadas con necrosis y a menudo acompañada de hemorragias en los cerdos (Enfermedad del corazón de mora) (2) Las lesiones histológicas y ultraestructurales de los corazones incluyen necrosis con contracción de las bandas, lisis miofibrilar y mineralización de las mitocondrias con subsecuente invasión por macrófagos (12). Las lesiones más viejas son evidentes como áreas diseminadas de pérdida de miocitos con colapso del estroma y fibrosis. El uso actualmente generalizado de suplementos dietéticos de vitamina E, de selenio o de ambos, ha ayudado al control de esta enfermedad en los animales.

Estudios recientes han demostrado que la deficiencia de selenio está asociada al desarrollo de cardiomiopatía conges-

tiva en pacientes chinos con la deficiencia adquirida en forma natural (enfermedad de Keshan) (1, 7). La enfermedad de Keshan es una cardiomiopatía endémica que ocurre en una franja territorial que va del nordeste al sudoeste de la China y se da como resultado del consumo de productos con baja concentración de selenio de la cadena alimentaria suelo-planta-animal-hombre en las áreas afectadas. Los pacientes tienen baja concentración de selenio en sangre y en cabello. Los casos se encuentran generalmente en campesinos, principalmente en niños y en mujeres en edad reproductiva. Clínicamente, la enfermedad de Keshan ha sido clasificada como aguda, subaguda, crónica y latente. En los casos fatales el corazón muestra dilatación biventricular y también puede haber trombos. Histológicamente se presenta necrosis miocárdica, con concentración de bandas y calcificación de mitocondrias en los casos agudos (Fig. 1) y necrosis posfibrótica en los casos crónicos (Fig. 2).

La necrosis de los músculos esqueléticos se ha reportado en algunos pacientes. La administración de suplementos a base de selenio, como tabletas de selenito de sodio o suplementos de soya, han dado protección en las áreas endémicas de la China.

La cardiomiopatía congestiva también ha sido reportada en unos pocos pacientes con bajos niveles de selenio después de un período prolongado de hiperalimentación parenteral (4). La enfermedad también puede desarrollarse en humanos cuando se presenta una deficiencia de vitamina E, inducida por un síndrome crónico de mala-absorción de lípidos a nivel intestinal, como en el caso de la fibrosis quística, la enfermedad de Byler y el síndrome de Bassen-Kornzweig (9).

Enfermedad del sistema nervioso: En animales, la encefalomalacia es una enfermedad importante en pollitos con deficiencia de vitamina E. La deficiencia crónica en ratas y micos resulta en un síndrome de distrofia axonal con lesiones en la médula espinal a nivel dorsal y en los nervios periféricos (8). Ahora se sabe que los pacientes con síndrome de mala-absorción por colestasis crónica, por insuficiencia de la actividad exocrina del páncreas, como en el caso de la fibrosis quística, pueden desarrollar deficiencia de vitamina E y síndrome neurológicos relacionados (11). Los estudios clínicos y patológicos de estos pacientes han demostrado distrofia neuroaxonal con neuropatía periférica, como se ha descrito en ratas y en micos con deficiencia de vitamina E. Las lesiones se concentran en el núcleo Gracilis y la parte posterior de la médula y produce pérdida selectiva de los axones mielinizados de calibre mayor en los nervios periféricos.

ENFERMEDADES QUE RESPONDEN AL TRATAMIENTO CON VITAMINA E, EN LOS ANIMALES Y EN EL HOMBRE

La necrosis espontánea del sistema nervioso central en fetos de hamster es una condición que se caracteriza por daño inicial de la vasculatura subependimial con subsecuente hemorragia intraparenquimal e intraventricular y necrosis del sistema nervioso axial (6). La enfermedad tiene una etiología multifactorial, con variable susceptibilidad entre las diferentes cepas de hamsters, lo que sugiere una influencia genética. La administración parenteral de vitamina E a la madre en la primera mitad de la gestación ha resultado en una disminución de la frecuencia y la severidad de la enfermedad y la alimentación con dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados resultan en potenciación del cuadro. No

hay evidencia que sugiera que los animales afectados tengan deficiencia de vitamina E; por lo tanto la enfermedad se llama "respondedora" a la vitamina E.

Varias enfermedades de niños prematuros han mostrado evidencia equívoca de ser "respondedoras" a la vitamina E. Estas enfermedades incluyen anemia hemolítica, retinopatía del prematuro (fibroplasia retrolental), displasia broncopulmonar y hemorragia intraventricular (3,10). Estudios controlados han dado resultados variables con aplicación de dosis farmacológicas de vitamina E para disminuir la frecuencia y la severidad de la retinopatía del prematuro en niños expuestos a oxígeno suplementario (3). También se han reportado efectos benéficos de la vitamina E en el desarrollo de la hemorragia intraventricular en niños prematuros (10).

Toxicidad del selenio en animales y en el hombre: En animales la toxicidad resulta de la ingesta de plantas ricas en selenio, de la ingestión excesiva de suplementos de selenio en alimentos o por administración oral o parenteral y de exposición a manantiales con alto contenido de selenio procedente de la erosión de los suelos o de contaminación ambiental. Los animales afectados con toxicidad crónica muestran emaciación, pelo áspero y caída del pelo (especialmente de la cola y la crin de los caballos "enfermedad de la cola mocha" y también la cola del ganado y en forma generalizada en los cerdos) y cojeras asociadas con deformidades desprendimiento de las pezuñas. Las alteraciones de las pezuñas y del pelo presumiblemente son el resultado de la sustitución del azufre por selenio en los aminoácidos azufrados requeridos para la queratogénesis normal.

La ocurrencia de toxicosis crónica por selenio en la China ha sido documen-

tada recientemente (13). El área endémica en la municipalidad de Enshi de la provincia de Hubei, incluye varios pueblos pequeños y la mayor morbilidad se presentó entre 1961 - 64 cuando resultaron afectados el 50o/o de los 250 habitantes. El suelo contenía carbón rocoso con muy alto contenido de selenio (valores mayores de 300 microgramos/g, pero una muestra tenía 80.000 microgramos/g) lo que resultaba en altas concentraciones de selenio en las verduras. La ingestión aproximada de selenio en la dieta diaria era aproximadamente 5 miligramos y se encontró un alto contenido de selenio en cabello (32.2 microgramos/g) y en sangre (3.1 microgramo/ml) en las personas afectadas. Desde el punto de vista clínico, se presentaron signos cutáneos y neurológicos. Las uñas eran quebradizas y con estrías longitudinales, con manchas blancas diseminadas y frecuentemente se desprendían. Los dedos gordos fueron los primeros en mostrar lesiones de las uñas. El pelo era seco y áspero, lo que resultaba rompimiento y pérdida del mismo. El nuevo pelo era con frecuencia despigmentado. Se observaron dermatitis y prurito en las manos y los pies. En algunas de las personas afectadas los dientes estaban moteados y picados, pero una flusosis concurrente no fue eliminada como la causa de estas lesiones. Los síntomas nerviosos incluyeron anestesia periférica ("chuzos y picadas") entorpecimiento, acroparestesia, hiperreflexia de tendones, convulsiones, parálisis, disturbios motores, debilidad muscular y hemiplegia en uno de los casos fatales. Las alteraciones clínicas desaparecieron después de haber suspendido la ingestión de selenio. Los animales mantenidos en el área endémica también presentaron selenosis. Los cerdos presentaron pérdida del pelo y lesiones de las pezuñas y los huesos fértiles de aves presentaron bajas tasas de oclusión y contenían embriones deformados.

Toxicidad de la vitamina E en animales y en el hombre: En general se ha encontrado que la vitamina E es relativamente no tóxica para los animales y para el hombre. En ratas y pollos alimentados con altos niveles de vitamina E, bien no se presentaron efectos adversos o se presentaron alteraciones en algunos parámetros de la coagulación sanguínea. En adultos jóvenes y sanos, no se han reportado sino disturbios gastrointestinales transitorios, cuando se ingieren grandes cantidades de suplementos de vitamina E. En infantes prematuros, sin embargo, donde

se ha dado vitamina E para prevenir la retinopatía del prematuro, ha habido asociación del suplemento de la vitamina E con un aumento de la frecuencia de sepsis neonatal y enterocolitis necrótica (5). La descripción inicial de esta complicación sugirió una asociación con la administración oral de una solución hiperosmolar de vitamina E; pero la administración parenteral de vitamina E también parece estar acompañada de un aumento de la frecuencia de sepsis neonatal y enterocolitis necrótica.

REFERENCIAS

1. Ge, K., Xue, A., Bai, J. and S. Wang. (1983). Keshan disease: an endemic cardiomyopathy in China. *Virchows Arch. Pathol. Anat.* 401: 1-15.
2. Grant, C. A. (1961). Morphological and etiological studies of dietetic cardiomyopathy in pigs ("Mulberry heart disease"). *Acta Vet. Scand.* 2: Suppl 2: 1-107.
3. Hittner, H. M., Godio, L. B., Speer, M. E., Rudolph, A. J., Taylor, M. M., Blifield, C. and F. L. Kretzer. (1983). Retrolental fibroplasia: Further clinical evidence and ultrastructural support for efficacy of vitamin E in the preterm infant. *Pediatrics* 71: 423 - 432.
4. Johnson, R. A., Kaker, S. L., Falon, J. T., Maynard, E. P., Ruskin, J. N., Wen, Z., Ge, K. and H. J. Cohen. (1981). An accidental case of cardiomyopathy and selenium deficiency. *N. Engl. J. Med.* 304: 1210 - 1212.
5. Johnson, L., Bowen, F. W., Abbasi, S., Herrmann, N., Weston, M., Sacks, L., Porat, R., Stahl, G., Peckman, G., Delivoria-Papadopoulos M., Quinn, G. and D. Schaffer. (1985). Relationship of prolonged pharmacologic serum levels of vitamin E in incidence of sepsis and necrotizing enterocolitis in infants with birth weight 1.500 grams or less. *Pediatrics* 75: 619 - 638.
6. Keeler, R.F., and S. Young. (1979). Role of vitamin E in the etiology of spontaneous hemorrhagic necrosis of the central nervous system of fetal hamsters. *Teratol.* 20: 127 - 132.
7. Li, G., Wang, F., Kang, D. and C. Li. (1985). Keshan disease: an endemic cardiomyopathy in China. *Hum. Pathol.* 16: 602 - 6609.
8. Nelson, J. S. (1980). Pathology of vitamin E deficiency. In *Vitamin E. A Comprehensive*. L. J. Machlin, Ed. Marcel Dekker, New York. pp 397 - 428.
9. Saito, K., Matsumoto, S., Yokoyama, T., Okaniwa, M., and S. Kamoshita. (1982). Pathology of chronic vitamin E deficiency in fatal familial intra-hepatic cholestasis (Byler's disease). *Virchows*
9. Saito, K., Matsumoto, S., Yokoyama, T., Okaniwa, M., and S. Kamoshita. (1982). Pathology of chronic vitamin E deficiency in fatal familial intra-hepatic cholestasis (Byler's disease). *Virchows Arch. Pathol. Anat.* 396: 319 - 330.

10. Speer, M. E., Blifeld, C., Rudolph, A. J., Chadda, P., Blair Holbein, M. E. and H. M. Hittner. (1984). Intraventricular hemorrhage and vitamin E in the very low birth-weight infant: evidence for efficacy of early intramuscular vitamin E administration. *Pediatrics* 74: 1107 - 1112.
11. Sung, J. H., Park, S. H., Mastri, A. R., and W. J. Warwick. (1980). Axonal dystrophy in the gracile nucleus in congenital biliary atresia and cystic fibrosis (mucoviscidosis): beneficial effect of vitamin E therapy. *J. Neuropathol. Exptl Neurol.* 39: 584 - 597.
12. Van Vleet, J. F., Ferrans, V. J. and G. R. Ruth. (1977). Ultrastructural alterations in nutritional cardiomyopathy of selenium-vitamin E deficient swine. I. Fiber lesions. *Lab. Invest.* 37: 188 - 200.
13. Yang, G., Wang, S., Zhou, R. and S. Sun. (1983). Endemic selenium intoxication of humans in China. *Am. J. Clin. Nutr.* 37: 872 - 881.

ALGUNAS OBSERVACIONES EN MUERTE EMBRIONARIA TEMPRANA EN YEGUAS

M.D. Villahoz, E.L. Squires, J.V. Voss y R.K. Shideler.

Laboratorio de Reproducción Animal,

Colorado State University.

RESUMEN

La muerte embrionaria temprana (MET), fue estudiada en 354 yeguas preñadas durante 2 temporadas de cría. Yeguas preñadas de 6 proyectos de investigación independientes, fueron examinadas en los días 15, 20, 25, 30, 35, 40, y 50 post-ovulación con un SCANNER DE ULTRASONIDO. Yeguas que habían sido tratadas previamente con esteroides anabólicos tendieron ($p < 0.10$) hacia una más alta incidencia de MET que las no tratadas (21.1o/o Vs. 0o/o). De las 59 preñeces obtenidas por transferencia de embriones en 1982, 10 sufrieron MET hacia el día 50 (16.9o/o) comparado con el 10.1o/o para las receptoras de embriones en 1983. En total hubo un 13.3o/o de incidencia de MET en las receptoras de transferencia de embriones. Este porcentaje fue casi idéntico al 13.4o/o de incidencia de MET para yeguas inseminadas con semen fresco. En 1982, yeguas inseminadas con semen congelado-descongelado, tendieron ($p < 0.10$) a tener una más alta incidencia de MET comparadas con aquellas que fueron inseminadas con semen fresco (34.6o/o Vs. 15.8o/o). Sin embargo, en 1983, no hubo diferencia ($p > 0.05$) en la incidencia de MET entre yeguas inseminadas con semen congelado-descongelado y semen fresco (16.7o/o Vs. 12.5o/o). Además, combinando adicionalmente ambos años, no hubo diferencia ($p > 0.10$) en la incidencia de MET (24.2o/o Vs. 14.4o/o). En yeguas infértiles hubo un 38.9o/o de incidencia de MET.

* Tomado de *Theriogenology*. Vol. 23, No. 6, 1985.

* Traducción y adaptación de los Estudiantes de X semestre de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional de Colombia, para la *Rev. Col. de Cienc. Pecuarias*. Agosto de 1986.

De las 354 yeguas preñadas, la incidencia total de MET luego del día 50 post-ovulación, fue 17.3o/o. La mayoría de MET (77.1o/o) ocurrió antes del día 35 post-ovulación.

Durante el período comprendido entre los días 15 y 35 post-ovulación, una mayor ($p < 0.05$) incidencia de MET ocurrió entre los días 15 a 20 (26.2o/o) y 30 a 35 (29.5o/o) post-ovulación.

INTRODUCCION

La MET (Muerte Embrionaria Temprana) es el factor que más contribuye a la baja eficiencia reproductiva en las yeguas. La incidencia de MET ha sido reportada del 5 al 30o/o en las preñeces establecidas (12, 19). Estudios recientes que utilizan Scanner de ultrasonido demostraron que la MET ocurre en las yeguas mucho más temprano que lo que se había reportado previamente (39).

En la vaca, la fertilización ha sido reportada entre el 89 y 100o/o pero las tasas de nacimientos se reportan solamente del 50 al 60o/o. Aproximadamente el 80o/o de esas pérdidas de preñeces ocurren entre los días 8 y 18 luego de la fertilización (13, 33). Una baja en la eficiencia reproductiva debido a MET ha sido también reportada en ovejas (14, 35).

Varias causas y factores responsables de la MET se han sugerido en las yeguas; Ellos incluyen: Nutrición (5, 36), plantas estrogénicas (34), fotoperíodo (34), tratamientos seminales (26), stress de lactancia y servicio en el calor del potro (24), infecciones genitales (2, 17, 24, 29), anomalías cromosomales (38), stress (38), falla del reconocimiento materno y deficiencia de Gonadotropina coriónica equina (eCG) en cuanto a factor de producción de esta (1, 31). La migración del conceptus, originalmente, fue tenida como un factor contribuyente en la MET

(25), aunque se ha considerado como una característica normal del conceptus equino recientemente (15, 39). Hembras en lactación y yeguas que fueron inseminadas durante el calor del potro han presentado una alta incidencia de MET (20, 24). Sin embargo, en un estudio de 2562 preñeces en lactación y en no lactación, la incidencia de MET fue similar (4).

La biopsia endometrial es un procedimiento conocido para predecir el potencial reproductivo de las yeguas. Shideler et al (30) demostraron que la incidencia de pérdida de preñeces era correlacionada con los resultados de la biopsia.

El propósito de este artículo es el de revisar la incidencia de la MET en yeguas de varias pruebas de investigación en nuestro laboratorio y discutir el momento en el que la MET es mayor durante los días 15 a 50 post-ovulación.

INCIDENCIA DE MET

Durante los períodos de servicio de 1982 y 1983, yeguas de seis lugares de investigación independientes, fueron examinadas por medio de un scanner de ultrasonido para detectar la preñez y muerte embrionaria temprana. Datos de 354 yeguas diagnosticadas como preñadas a los 15 días post-ovulación, fueron usados en este estudio. Las yeguas fueron examinadas con un scanner de ultrasonido 3.0

MHz (Equiscan) en los días 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 y 50 post-ovulación a menos que resultaran vacías en dos exploraciones consecutivas y/o retornaran al estro antes del siguiente examen programado.

Después de la evacuación del recto, la sonda fue introducida y situada a lo largo del tracto reproductivo siguiendo el patrón descrito a continuación: Vejiga, cervix, cuerpo del útero, cuerno uterino derecho, ovario derecho, cuerno uterino derecho, cuerpo del útero, cuerno uterino izquierdo, ovario izquierdo, cuerno uterino izquierdo, cuerpo del útero. Si un conceptous era localizado, la imagen era congelada y se utilizaban los calibradores electrónicos de la pantalla para determinar el embrión y el diámetro mayor de la vesícula. Las yeguas fueron llamadas negativas cuando no era localizada una vesícula. Cuando una vesícula previa de preñez no era observada en dos exploraciones consecutivas, se diagnosticaba muerte embrionaria temprana. La MET era diagnosticada, además, cuando eran observados remanentes de una vesícula. Otro criterio para la evaluación de la MET fue el hallazgo de una vesícula irregular y dentada, fluido vesicular que contenía manchas ecogénicas y fluido en la luz uterina. Era sospechada muerte embrionaria temprana, particularmente después del día 30, cuando no era observado el latido cardíaco fetal, cuando había una deficiente definición de las estructuras fetales y cuando el diámetro más grande de la vesícula fetal era 2 SD más pequeña que lo establecido para ese día específico.

Yeguas a las cuales se les administraron esteroides anabólicos, cada tres semanas por un año entero antes del servicio, experimentaron una más alta ($p < 0.10$), pérdida embrionaria que las yeguas control no tratadas (21, 32). Ninguna de

las 11 yeguas no tratadas experimentaron MET dentro de los 50 días post-ovulación, mientras que, 8 de 38 (21.10/o) de las yeguas tratadas experimentaron MET (Tabla 1). Sin embargo, la incidencia de MET fue similar entre yeguas de los grupos tratados con esteroides, sugiriendo que no había relación entre el tipo de esteroide o la dosis y la muerte embrionaria temprana.

La tendencia hacia una mayor presentación de MET en yeguas tratadas con esteroides anabólicos, comparada con controles, sugiere que tratamientos esteroideos puede ser un factor que contribuye a disminuir la eficiencia reproductiva. Esto puede ser secuela, de una alteración a largo plazo en la concentración de gonadotropinas.

En 1982, 43 embriones equinos fueron transferidos quirúrgicamente y 40 de manera no quirúrgica. Un mayor número de receptoras, resultaron preñadas a los 50 días cuando los embriones fueron transferidos quirúrgicamente (720/o), comparadas con las de transferencia no quirúrgica (450/o). En total 59 yeguas fueron confirmadas como preñadas a los 15 días post-ovulación. De estas yeguas, 10 (16.90/o) sufrieron MET. El tipo de transferencia (quirúrgica o no quirúrgica) no afectó la incidencia de MET ($p > 0.05$) (Tabla 2).

Durante 1983, 69 receptoras fueron confirmadas como preñadas al día 15 post-ovulación, luego de haber recibido embriones por vía quirúrgica mediante una incisión en el flanco. Siete de las 69 receptoras sufrieron MET entre los días 15 y 50 post-ovulación. Aunque, basados en un número limitado, no se presentó una mayor incidencia de MET después de transferir embriones congelados-desconge-

TABLA 1. Tasa de preñez e incidencia de MET en yeguas que reciben tratamientos con esteroides anabólicos.

Grupo	Tasa de preñez al día 50 (%)	No. yeguas preñadas al día 15	No. yeguas preñadas al día 50	MET (No. de yeguas)	Incidencia de MET (%)
Control	91.7	11	11	0	0
Tratadas	79.4	38 ^a	30	8	21.1

^a Dos yeguas sufrieron MET una vez y una yegua dos veces y subsecuentemente quedaron preñadas.

lados (10.0o/o) comparado con embriones no congelados (10.2o/o).

La incidencia de MET en receptoras de transferencia de embriones pareció disminuir desde 1982 (16.9o/o) a 1983 (10.1o/o) aunque los valores no fueron diferentes. La incidencia total de MET para las receptoras de la transferencia de embriones (13.3o/o) fue casi idéntica para aquellas yeguas inseminadas con semen fresco (13.4o/o). Así, yeguas que obtuvieron su preñez por transferencia de embriones, no tuvieron un mayor incremento en la frecuencia de MET. Resultados preliminares sugieren también, que, embriones equinos congelados no alteraron la incidencia de MET.

Se llevaron a cabo pruebas de fertilidad durante 1982 y 1983 con el fin de comparar ratas de preñez de yeguas inseminadas con semen fresco y semen congelado-descongelado.

Durante la temporada de cría de 1982, las ratas de preñez fueron superiores ($p < 0.05$) para yeguas inseminadas con semen fresco, comparadas con semen congelado-descongelado. Sin embargo, el mismo número de yeguas (nueve) experimentaron MET en cada grupo Resultando así, en una superior ($p < 0.10$) incidencia de MET en el grupo de yeguas inseminadas con semen congelado-descongelado (36.4o/o) comparado con aquel grupo de semen fresco (15.8o/o, Tabla 3). La incidencia de MET fue similar con 3 sementales usados en este estudio, por lo tanto, no hubo implicación genética respecto a la incidencia de MET.

Durante las pruebas de fertilidad en 1983, 76 yeguas llegaron a ser preñadas: 40 con semen fresco y 36 con congelado-descongelado. La incidencia de MET fue similar ($p < 0.05$) entre los dos tratamientos (12.5o/o fresco Vs. 16.7o/o conge-

TABLA 2. Incidencia de MET en yeguas receptoras de embriones durante 1982 y 1983.

Año	Yeguas preñadas al día 15	Yeguas preñadas al día 50	No. Yeguas MET	Incidencia de MET (%)
1982				
Quirúrgico	35	31	4	11.4
No quirúrgico	24	18	6	25.0
1983				
Congelado	10	9	1	10.0
Sin congelar	59	53	6	10.2
Total	128	111	17	13.3

TABLA 3. Incidencia de MET en yeguas inseminadas con semen fresco y congelado-descongelado durante 1982 y 1983.

Año	Yeguas preñadas al día 15	Yeguas preñadas al día 50	MET (No. Yeguas)	Incidencia de MET (%)
1982				
Fresco	57	48	9	15.8
Congelado-descongelado	26	17	9	34.6
1983				
Fresco	40	35	5	12.5
Congelado-descongelado	36	30	6	16.7
Total	159	130	29	18.2

do-descongelado). Así, la tendencia hacia una mayor incidencia de MET con el uso de semen congelado-descongelado no fue observada en 1983.

En promedio, en ambos años, la incidencia de MET fue similar ($p > 0.10$) entre yeguas inseminadas con semen congelado-descongelado (24.2o/o) comparado con semen fresco (14.4o/o). En contraste, estudios previos han reportado una mayor incidencia de MET en yeguas inseminadas con semen congelado-descongelado (26). Parece haber una relación negativa entre la tasa de preñez y la incidencia de MET. Esta observación de menor MET con mayor tasa de preñez debe ser evaluada posteriormente. Las mejores tasas de preñez y la menor incidencia de MET con semen congelado en 1983 comparadas con 1982 pueden haberse debido a numerosos cambios realizados en el procedimiento de congelación en 1983 (10).

La mayor incidencia de MET (38.9o/o) registrada en nuestro laboratorio, fue para yeguas con historias previas de infertilidad. Estas yeguas habían sido inseminadas en dos ciclos sin que hubieran llegado a concebir, presentaron biopsias uterinas deficientes, previamente habían presentado signos clínicos de endometritis (27). Treinta de estas yeguas subfértiles fueron inseminadas con semen congelado en leche descremada en polvo (sólidos-glucosa) o con leche desnatada tratada con calor. Dieciocho quedaron preñadas (9 por grupo). La incidencia de MET en cada grupo fue extremadamente alta (44.4o/o y 33o/o respectivamente, $p > 0.05$). Esta alta incidencia de MET no fue sorprendente ya que algunas de estas yeguas habían experimentado previamente una muerte embrionaria temprana, o no habían llegado a concebir durante dos ciclos previos. La condición anormal de

los uteros de estas yeguas probablemente contribuyó a esta eficiencia disminuida. Otros (19,30) han reportado una relación entre el resultado de biopsia y las ratas de preñez y/o las de nacimiento.

Veterinarios y criadores, deberían tener conocimiento de la gran discrepancia entre la tasa de preñez y las de nacimiento para yeguas con historias de problemas reproductivos comparadas con yeguas sanas.

TIEMPO EN QUE OCURRE LA MET DURANTE LOS DIAS 15 A 50.

La mayoría de MET en todos los grupos de yeguas ocurrió antes del día 35 post-ovulación (77.1o/o). Durante este período (15 - 35 días), fue detectada una gran ($p < 0.05$) incidencia de MET en los días 15 a 20 (26.2o/o) y 30 a 35 (29.5o/o) (Tabla 4).

a: Signos de MET inminente se notaron al día 50 y la MET completa fue por el día 55.

Se ha reportado que el reconocimiento materno de la preñez ocurre entre los días 14 y 16 post-ovulación (2). En este estudio, promediando todos los grupos, el 13o/o de las yeguas encontradas preñadas el día 15, perdieron su preñez al día 35. Aunque la exploración ultrasónica durante la preñez temprana es una herramienta extremadamente útil para la detección de la preñez y la Muerte Embrionaria Temprana, las tasas finales de preñez no deberían ser determinadas hasta el día 50 si se desea minimizar la discrepancia entre tasas de preñez y tasas de nacimiento.

Estudios previos (4, 6, 8, 24, 37, 39) han reportado una más baja incidencia de MET comparada con la reportada en este estudio. En todo caso, la tecnología

TABLA 4. Número de yeguas que presentaron MET a varios intervalos post-ovulación.

Grupo	DIAS POST-OVULACION					
	15 a 20	a 25	a 30	a 35	a 40	a 50
1982						
Esteroides anabólicos	2	4	0	1	0	1 ^a
Transferencia de embriones	5	2	0	1	1	1
Fresco	1	1	1	3	0	3
Congelado-descongelado	2	0	0	5	1	1
1983						
Transferencia de embriones	3	0	0	4	0	0
Fresco	1	0	2	0	2	0
Subfértiles	1	0	0	2	0	4
TOTAL No.	16	8	5	18	4	10
%	26.2	13.1	8.2	29.5	6.5	16.4

del ultrasonido provee un método más exacto para la detección temprana de la preñez. En comparación con este estudio, investigadores franceses (8) reportaron un 5.3o/o de incidencia de MET entre los días 33 y 57 de gestación. Aparentemente, sólo fueron incluidas en sus estudios yeguas normales no tratadas y la exploración ultrasónica no comenzó hasta el día 23.

Estos estudios han demostrado que la exploración ultrasónica es útil para la detección del momento de la Muerte Embrionaria Temprana. Este conocimiento puede ser usado para llevar a cabo un manejo más eficiente de la reproducción en las yeguas. Son necesarios estudios adicionales para dilucidar las causas de la MET y de este modo, permitir el desarrollo de los respectivos correctivos.

REFERENCIAS

1. Allen, W. R. Maternal recognition of pregnancy and immunological implication fo trophoblast-endometrium interactions in equids in: *Maternal Recognition of Pregnancy*. pp. 323-352. Ciba Foundation Symposium 64, 1979.
2. Allen, W. R. The immunological measurement of pregnant mare serum gonadotropin. *J. Endocr.* 43: 593-598 (1969).
3. Andrew, F. N., McKnzie, F. F. Estrus, ovulation and related phenomena in the mare. *Missouri Agric. Exper. Sta. Bull.* 329: 1-114 (1941).
4. Bain, M. A. Foetal losses during prenanacy in the Thoroughbred mare. A record of 2562 pregnancies. *New Zealand Vet. J.* 17: 155-158 (1969).
5. Belonge, P. C., van Niekerk, C. H. A review of the influence of nutrition upon the oestrous cycle and early pregnancy in the mare. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 23: 167-16 (1975).
6. Bergin, W. C. A survey of embryonic and perinatal losses in the horse. *Proc. Am. Assoc. Equine Prac.* 121-139 (1969).
7. Bishop, M.W.H. Paternal contribution to embryonic death. *J. Reprod. Fertil.* 7: 383-396 (1964).
8. Chevalier, F., Palmer, E. Ultrasonic echograpy in the mare. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 32: 423-430 (1982).
9. Cochran, J. D., Amann, R. P., Squires, E. L., Pickett, B. W. Fertility of frozen thawed stallion semen extended in lactose-EDTA-egg yolk extender and packaged in 1.0-ml. straws. *Theriogenology* 20: 735-742 (1984).
10. Cochran, J. D., Amann, R. P., Froman, D. P., Pickett, B. W. Effects of centrifugation, Glycerol level,, cooling to 5°C, freezing rate and trawing rate on the post-thaw motility of equine spermatozoa. *Theriogenology* 22: 25-38 (1984).
11. Cristanelli, M. J., Squires, E. L., Amann, R. P., Pickett, B. W. Fertility of stallion semen proceessed, frozen and thawed by a new procedure. *Theriogenology* 23: 925-933 (1985).
12. Day, F. T. (1940). Clinical and experimental observations on reproduction in the mare. *J. Agric. Sci.* 30: 244-261.
13. Diskin, M. G., Sreenan, J. M. Fertilization and embryonic mortality rates in beef heifers after artificial insemination. *J. Reprod. Fertil.* 59: 463-468 (1980).
14. Edey, T. N. Early embryonic death and subsequent cycle length in the ewe. *J. Reprod. Fertil.* 13: 437-443 (1967).
15. Ginther, O. J. Mobility of the early equine conceptus. *Theriogenology* 19: 603-611 (1983).
16. Hershman, L., Douglas, R. H. The critical period for the maternal recognition of pregnancy in pony mares. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 27: 403-411 (1979).
17. Hoppe, R. The embryonic mortality in the mare. *Proc. VI Int. Congr. Anim. Reprod.*, II: 1573-1576 (1968).
18. Iuliano, M. F., Squires, E. L., Cook, V. M. Effect of age of equine embryos and method of transfer on pregnancy rate. *J. Anim. Sci.* 60: 258-263. (1985).
19. Kenney, R. M. Cyclic and pathological changes of the mare endometrium as detected by biopsy with a note on early embryonic death. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 172: 241-262 (1978).
20. Lieux, P. Comparative results of breeding on first and second post-foaling heat periods. *Proc. Am. Assoc. Equine Prac.* 129-132 (1980).
21. Maher, J. M., Squires, E. L., Voss, J. L., Shideler, R. K. Effect of anabolic steroids on reproductive function of young mares. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 183: 519-524 (1983).
22. McDowell, K. J., Sharp, D. C., Fazledras, A., Roberts, R. M., Bazer, F. W. Partial characterization of the equine uterferrin-like protein. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 32: 329-334 (1982).

23. McGee, W. R. A practical program to reduce the incidence of embryonic and perinatal mortality. *Proc. Am. Assoc. Equine Pract.* 141-150 (1969).
24. Merkt, H., Gunzel, A. R. A survey of early pregnancy losses in West German Thoroughbred mares. *Equine Vet. J.* 11: 256-258 (1979).
25. Moberg, R. The possible influence of site of pregnancy compared with the site of ovulation on the incidence of early embryonic death in the mare. *Proc. VII Int. Cong. Anim. Reprod. and Artif. Ins.* IV: 620-612 (1976).
26. Moberg, R. The occurrence of early embryonic death in the mare in relation to natural service and artificial insemination with fresh or deep-frozen semen. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 23: 537-539 (1975).
27. Procince, C. A., Squires, E. L., Pickett, B. W., Amann, R. P. Cooling rates, storage temperatures and fertility of extended spermatozoa. *Theriogenology* 23: 925-933 (1985).
28. Roche, J. F., Boland, M. P., McGrady, T. A. Reproductive wastage following artificial insemination in heifers. *Vet. Rec.* 109: 401-404 (1981).
29. Rossdale, P. D., Ricketts, S. W. *The practice of equine stud medicine.* Williams and Wilkins Co, Baltimore, Maryland, 1974, p. 270.
30. Shideler, R. K., McChesney, A. E., Voss, J. L., Squires, E. L. Relationship of Endometrial Biopsy and other management factors on fertility of Broodmares. *J. Equine Vet. Sci.* 2: 5-11 (1983).
31. Squires, E. L., J. L. Voss, M. D. Vilahoz and R. K. Shideler. Use of ultrasound in broodmare reproduction. *Proc. Am. Assoc. Equine Pract.* pp. 27-43 (1983).
32. Squires, E. L., J. L. Voss, J. M. Maher and R. K. Shideler. Fertility of young mares after long-term anabolic steroid treatment. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 186: 583-587 (1985).
33. Sreenan, J. M., Diskin, M. G. Early embryonic mortality in the cow: its relationship with progesterone concentration. *Vet. Rec.* 112: 517-521 (1983).
34. Swerczek, T. W. Early fetal death and infectious placental diseases in the mare. *Proc. Am. Assoc. Equine Pract.*, pp. 173-179 (1980).
35. Thwaites, C. J. The time course of embryonic resorption in the ewe. *Aust. J. Biol. Sci.* 25: 597-603 (1972).
36. Van Niekerk, C. H. Early embryonic resorption in mares. *J. S. Afr. Vet. Med. Assoc.* 36: 61-69 (1965).
37. Van Niekerk, C. H., van Heerden, J. S. Nutrition and ovarian activity of mares early in the breeding season. *J. S. Afr. Vet. Med. Assoc.* 43: 351-360 (1972).
38. van Niekerk, C. H., Morgenthal, J. C. Fetal loss and the effect of stress on plasma progestagen in pregnant Thoroughbred mares. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 32: 453-457 (1982).
39. Villahoz, M. D., Iuliano, M. F., Squires, E. L., The use of real-time ultrasound for pregnancy detection in embryo transfer mares. *Theriogenology* 19: 149 (abstract) (1983).

AVANCES EN LA PATOGENESIS DE LA DIARREA VIRAL BOVINA

Fabio Nelson Zuluaga, MV, MS*

Se ha reconocido recientemente (2,3) que la infección persistente con el virus de la diarrea viral bovina (DVB), es requisito indispensable para que se pueda presentar la forma fatal de la enfermedad (enfermedad de las mucosas), después de la re-infección con un segundo virus de DVB.

El virus de la diarrea viral bovina (DVB) pertenece al género pestivirus de la familia togaviridae (1) y es el responsable de la diarrea viral o enfermedad de las mucosas del ganado bovino.

La diarrea viral bovina sólo se manifiesta clínicamente, cuando un animal ya infectado en forma persistente con el virus DVB no-citopático, se llega a infectar con un virus DVB citopático. Se trata de un ataque viral en dos etapas. El primer ataque ocurre *in utero* en cualquier momento durante los 125 primeros días de gestación. El segundo ataque puede resultar de la vacunación con una vacuna a virus vivo modificado o por la exposición a cepas de virus citopáticos de DVB circulantes en la naturaleza.

El primer ataque antes del nacimiento, disminuye las defensas y puede causar aborto o muerte temprana, pero si el

ternero sobrevive, el virus invade las células blancas de la sangre y persiste allí durante la vida del huésped. Estos animales sobrevivientes son portadores del virus, pero no poseen anticuerpos contra el mismo en su suero sanguíneo. Los animales se comportan clínicamente normales hasta que un segundo ataque los mata con la enfermedad de las mucosas (2).

En relación con aspectos clínico-epidemiológicos de la DVB, Bolin (2) describe que la infección por el virus de la diarrea viral bovina está presente en el 65o/o a 85o/o del ganado bovino de todo el mundo.

La forma usual de la enfermedad es leve, los animales presentan una ligera diarrea, pueden perder el apetito, muestran elevación de la temperatura entre las 12 a 48 horas y se recuperan cuando aparecen los anticuerpos. La infección después de los 125 días de gestación, desarrolla anticuerpos en el feto y el ternero nace con inmunidad. La infección puede presentar además otras tres formas:

- 1) Infección antes de los 125 días de gestación, la cual puede causar aborto, o muerte poco tiempo después del nacimiento, o permanecer escondida en forma de infección persistente cuyos sobrevivientes sin anti-

* Profesor titular, Facultad Medicina Universidad de Antioquia A. A. 1226 Medellín-Colombia.

cuerpos contra el virus quedan vulnerables a las otras dos formas de la infección o enfermedad.

2) Forma aguda fatal

3) Forma crónica fatal

En ambas formas, los animales presentan fiebre, respiración acelerada y disminuido el número de células blancas de la sangre; hay disminución del apetito y diarrea sanguinolenta. Si la enfermedad es aguda, los animales mueren en 5 a 7 días. Si es crónica los animales sobreviven hasta meses, tiempo suficiente para desarrollar síntomas de la enfermedad de las mucosas.

Debido al reconocimiento de la importancia de la infección persistente por el virus DVB, Bolín y colaboradores (3) realizaron un estudio con el fin de determinar la existencia de la infección persistente por el virus DVB en hatos seleccionados de ganado bovino, algunos de ellos con antecedentes de DVB y además, para obtener alguna información sobre la frecuencia de la misma. Se estudiaron 3.157 animales de 66 hatos, mediante pruebas de inmunoprecipitación y neutralización, se detectaron anticuerpos contra el virus DVB en 89o/o de los animales. Se lograron aislar cepas de virus DVB, tanto citopáticas, como no-citopáticas en muestras de sangre de 60 bovinos pertenecientes a sólo seis hatos. Una segunda muestra de sangre para aislamiento, fue obtenida dos meses más tarde, de 54 animales de los 60 mencionados; el virus de la DVB fue aislado nuevamente de cada uno de estos 54 bovinos muestrados. No fue posible obtener una segunda muestra de seis de los animales, los cuales fueron los únicos animales con aislamiento de virus en cuatro de los hatos o sea que los 54 nuevos aislamientos correspondieron sólo a dos

hatos. Los seis animales perdidos (de 4 de los hatos) probablemente pudieron presentar la infección persistente.

De los hatos en los que el virus DVB fue aislado, sólo uno tenía antecedentes de DVB (31 animales positivos). Todos los 31 bovinos con infección persistente de este hato, murieron de enfermedad de las mucosas a los cinco meses del primer muestreo.

De alguno de estos animales muertos, se aislaron virus DVB citopáticos y no-citopáticos, a partir de muestras de bazo.

En el otro hato con doble aislamiento de virus, se presentó la enfermedad de las mucosas en ocho animales, de los 23 infectados en forma persistente debido a la superinfección con el virus DVB citopático. Los 15 animales restantes, con infección persistente, no fueron expuestos a una segunda cepa de virus DVB y por lo tanto permanecieron clínicamente normales.

Existen algunas evidencias sobre la presencia del virus DVB en Colombia. La enfermedad fue encontrada en un lote de novillas importadas de Holanda, en cuya oportunidad se aplicó el funil sanitario y todo pareció indicar que el virus no logró salir de la estación cuarentenaria donde estaban siendo observados los animales importados (4). Posteriormente en 1981 fue aislado el virus DVB en el laboratorio de investigaciones médico-Veterinario (ICA).

Hasta el presente no se tiene conocimiento sobre la magnitud del problema de la DVB en Colombia, ni de sus implicaciones epidemiológicas para la ganadería bovina Colombiana. Es necesario por lo tanto adelantar estudios virológicos

conducentes a identificar las poblaciones bovinas infectadas con el virus y sobre todo identificar y caracterizar los tipos de virus DVB circulantes en nuestro país con el fin de conocer si se trata de virus

DVB-citopáticos, o virus DVB no-citopáticos, lo cual indicaría o no el riesgo de enfrentar futuros brotes de la violenta enfermedad fatal de las mucosas.

BIBLIOGRAFIA

1. Bolín, S. R. 1985. Persistent infection of cattle With BVD virus. Capsules, No. 44 november 1985.
2. Bolín, S. R., A.W. McClurkin, M. F. Coria. 1985. Frecuency of persistent bovine viral diarrhea virus infection in selected Cattle herds. Amj Vet. Res. 46 (11): 2385-2387.
3. Lobo, C.A. 1981. Informe sobre diarrea viral bovina en Colombia. Instituto Colombiano Agropecuario. División Ciencias Veterinarias.
4. Melnick, J. L. 1982. Taxonomía de los virus. Adel. microbiol. enf. infecc. 1:177 - 224.
5. Ossa, J. E., O. Hincapié. 1979. Diarrea viral bovina. Revisión literatura. Rev. Col. Cienc. 1(4): 307-313.

PREGUNTAS Y RESPUESTAS SOBRE INTERFERON

Jorge E. Ossa L. MV., M.S., phd.

INTRODUCCION

El Interflón (IFN) dejó de ser solamente un mecanismo de defensa y una promesa terapéutica contra las infecciones virales, para convertirse en un grupo de múltiples moléculas de interés para el Biólogo, el Bioquímico, el Ingeniero Genetista, el Virólogo, el Inmunólogo, el Bacteriólogo, el Parasitólogo, el Cancerólogo y el Médico General. Con la presente colaboración se pretende dar respuesta a algunas de las más inquietantes preguntas acerca del estado actual de conocimientos sobre el IFN.

¿Qué es el IFN?

El IFN es una familia de proteínas (más propiamente glicoproteínas) que poseen actividad antiviral *in vitro*, por lo menos en células de la misma especie animal de la cual se ha obtenido la sustancia. La acción antiviral del IFN fue la primera actividad conocida (Isaacs y Lindenmann, 1957) y por esta razón el IFN siempre se ha asociado con la Virología; sin embargo, a partir de 1962 se han venido descubriendo otras actividades no antivirales del IFN.

* Tomado de Temas microbiológicos, Vol. 6, No. 3, 1985.

Cómo se puede detectar la presencia de IFN en una muestra de sangre, por ejemplo?

Puesto que el INF, o mejor dicho, los Interferones (INFs) ya que dijimos que se trata de una serie de proteínas, tienen como actividad común, la acción antiviral, los virus se han utilizado desde hace muchos años para detectar su presencia. La replicación de los virus, en presencia de IFN, estará disminuida en mayor o menor grado dependiendo de la cantidad de IFN presente en la muestra —el suero sanguíneo, en nuestro caso—. Se ha definido como una unidad INF, aquella cantidad de la sustancia que es capaz de reducir la replicación viral en un 50o/o. Recientemente se han estandarizado otros sistemas para la detección y cuantificación del IFN, basados en reacciones serológicas como el radioinmunoensayo.

Qué diferencias existen entre los diferentes INFs?

En la actualidad se distinguen tres tipos principales de INFs: el INFalfa, producido por leucocitos, principalmente macrófagos, del cual existen por lo menos once subtipos; el IFNbeta producido por fibroblastos y el IFNgama producido por linfocitos T y por células citotóxicas espontáneas o células NK (Natural Killer).

Algunos investigadores sospechan de la existencia de un cuarto tipo de IFN, el IFNdelta.

Los IFNs alfa y beta son los llamados IFNs antivirales (clásicos) y se diferencian del IFNgama, también llamado IFN inmune, por ser resistentes a pH 2, mientras que este último se inactiva en estas condiciones.

Cuales son algunos de los efectos no antivirales del IFN?

El primer efecto no antiviral del IFN, fue reconocido desde 1962 y se trata del efecto antiproliferativo *in vitro*; posteriormente se reconoció el efecto antitumoral en animales de laboratorio (Gresser, 1970) La posibilidad de utilizar el IFN en la terapia antitumoral fue lo que estimuló la investigación de esta sustancia, en la década del 70; y gracias a ello hoy conocemos muchos otros efectos del IFN, si bien, los mecanismos de acción siguen siendo poco comprendidos.

El IFNgama posee el más amplio rango de efectos, la mayoría de ellos relacionados con la regulación del sistema inmune: disminuye la capacidad de producción de anticuerpos, disminuye la producción de interleuquina 1, aumenta la expresión de antígenos de histocompatibilidad, aumenta la expresión de receptores Fc, aumenta la liberación de histamina estimulada por la IgE, aumenta la síntesis de prostaglandinas, etc. El IFNgama es pues una linfoquina con múltiples efectos.

Cómo se logra la producción de IFN para efectos terapéuticos?

Uno de los grandes problemas en la investigación del IFN es la poca cantidad que se produce en condiciones naturales.

La primera aproximación a este problema fue la producción de IFN a partir de leucocitos, que antes eran descartados en los bancos de sangre; estas células son estimuladas con un virus (Sendau). También se puede lograr la producción de IFN a partir de células linfoblastoides transformadas con el virus de Epstein-Barr, pero estas células, además del IFN, producen el virus por lo cual esta fuente no es apropiada. A partir de 1978, cuando la asociación americana del cáncer destinó varios millones de dólares para el estudio de la acción antitumoral del IFN en humanos, la Ingeniería Genética entró a jugar un papel muy importante: en la actualidad se dispone de IFN producido por esta técnica; además, como subproducto de la investigación para el desarrollo del IFN recombinante, aprendimos también muchos de los secretos de la genética de estas moléculas; así, por ejemplo sabemos que los IFN alfa y beta son codificados por genes presentes en el cromosoma 9 del humano, mientras que la información para el IFNgama está en el cromosoma 12.

Además de los virus, qué otras sustancias pueden inducir la producción de IFN?

Clásicamente se ha considerado a los virus como los mejores inductores de IFN, y dentro de esta misma categoría de agentes existen unos que son grandes inductores y otros que lo son en grado menor; tal es el caso del virus de la lengua azul —que afecta a los bovinos— y los rotavirus, respectivamente. Sin embargo, se sabe desde hace muchos años que otras sustancias como ácidos nucleicos sintéticos (poli I:C), el pirán, la 10 carboximetil 9 acridinona, el lipopolisacárido, etc., pueden inducir la producción de IFN. Más recientemente se ha descubierto que en general

cualquier agente que estimule los linfocitos T, es capaz de inducir la producción de IFN γ , y en especial se destacan en esta categoría, los parásitos intracelulares como la brucella, la listeria, las rickettsias, la nocardia, las micobacterias, los hemoparásitos, etc.

Cuáles son los principales problemas de la terapia con IFN?

En un principio se intentó administrar sustancias inductoras de IFN, pero los efectos tóxicos colaterales desestimularon su uso. Posteriormente con la producción de IFN de leucocitos, se presentó el problema de los altos costos y de la dificultad para purificar el producto (sólo 10/o del volumen obtenido correspondía al IFN); todavía los efectos colaterales eran inaceptables, pero se tenía la esperanza de que los efectos colaterales eran debidos a las impurezas de la droga. En la actualidad cuando se tiene un IFN puro (el IFN recombinante), se ha comprobado que los efectos colaterales persisten; y se está llegando a la convicción de que tales efectos son producidos directa o indirectamente por el mismo IFN.

Cuáles son los efectos colaterales del IFN?

Los efectos colaterales de la terapia con IFN se pueden dividir en agudos —que se presentan en las primeras 24 horas— y en tardíos o crónicos, que se presentan en las dos semanas siguientes. Entre los primeros, los principales son leucopenia, trombocitopenia, fiebre, malestar y en algunos casos falla cardíaca por aumento de la frecuencia —efecto parecido a la noradrenalina—. Entre los crónicos, se puede presentar neurotoxicidad central y periférica, cambios del comportamiento y alteración de las funciones del conocimiento.

Todo lo anterior ha hecho que aparezca un nuevo capítulo o una nueva dimensión en el estudio del IFN; se trata de la patofisiología del IFN. Si se compara el cuadro de efectos colaterales agudos del IFN con la sintomatología temprana de muchas de las enfermedades virales agudas, se puede ver que existe un alto grado de coincidencia. Las preguntas que nos podemos formular, entonces, son las siguientes: No será el IFN el responsable de esta sintomatología temprana de las enfermedades virales?, acaso el IFN, por su acción antiproliferativa, no será el responsable de las lesiones propias de la rubiola congénita?. Se sabe que si se inocula IFN en ratones recién nacido, se altera el crecimiento y se produce un tipo de glomerulonefritis; estos mismos resultados se pueden obtener si se inoculan los ratones con el virus de la Coriomenigitis linfocítica; la pregunta surge de nuevo, hasta dónde el IFN es el responsable? En este momento se hacen necesarias las investigaciones que traten de dar respuesta a estos interrogantes.

En qué casos específicos se ha utilizado la terapia con IFN?

Uno de los primeros ensayos se hizo en el tumor mamario del ratón, que es producido por un virus de la familia Retroviridae y afecta al 20o/o de los ratones BALB/c al cabo de 180 días de edad. El tratamiento con IFN α o gama hace disminuir el tamaño de los tumores y disminuye la frecuencia de metástasis pulmonares; pero no induce la regresión total. En humanos se ha ensayado en el sarcoma osteogénico, donde se ha comprobado un aumento de la sobrevivencia y la ausencia de metástasis por 2 1/2 años; también se ha ensayado en mielomas, melanomas, papiloma faringeo, sarcoma de Kaposi y enfermedad de Hodgkin.

Cuál es el mecanismo de acción del IFN?

Podríamos decir de una vez que los mecanismos de acción del IFN no están completamente establecidos. Siempre se ha asociado la acción del IFN con la replicación de los ácidos nucleicos y con la síntesis de proteínas. Se sabe que el IFN no ejerce su acción en forma directa, sino a través de una proteína intermediaria (llamada proteína antiviral); pero esta proteína no ha sido aislada. La más reciente hipótesis sobre el mecanismo de acción del IFN indica que la acción del IFN estaría mediada por una endonucleasa (RNAasa L) que tiene la capacidad de destruir ácidos ribonucleicos de cadena sencilla, como lo son el RNA mensajero y ribosomal.

En cuanto al efecto antitumoral, se cree que este podría deberse al hecho de que el IFN aumenta el tiempo entre cada una de las fases de la multiplicación celular; pero otros han propuesto que el IFN aumenta la expresión de los antígenos tumorales permitiendo el ataque por parte del sistema inmunológico; esto último parece ser el caso de los melanomas. Estas dos hipótesis no son contradictorias.

Cuáles son las perspectivas terapéuticas del IFN?

A pesar de los problemas mencionados, el IFN es la primera linfoquina de uso terapéutico. Para tratar de solucionar el problema de los efectos colaterales, se ha propuesto la utilización de mezclas de IFNs, con la intención de que un tipo de IFN podría inactivar ciertos efectos del otro. También se piensa que sería importante volver al uso de los inductores de IFN, pues al fin y al cabo los efectos colaterales son muy parecidos, pero se estimularía así al organismo a producir y a controlar su propio IFN (vale la pena mencionar que el IFN es una sustancia sumamente potente y por lo tanto su producción está fuertemente regulada).

En relación con el cáncer, el IFN parece tener buenos resultados en algunos carcinomas, pero en general su efecto como droga antitumoral no es mayor que las drogas citotóxicas. Seguramente el uso terapéutico generalizado del IFN tendrá que esperar hasta cuando se esclarezcan definitivamente sus mecanismos de acción.

Jorge E. Ossa L.
Octubre/85